

---

# Клиническая эпидемиология и биостатистика в клинической практике

---

Н.И. Яблучанский, Л.А. Мартимьянова, О.Ю. Бычкова, Н.В.  
Лысенко, Н.В. Макиенко, , Е.Е. Томина, И. В. Солдатенко

Медицинский факультет Харьковского национального университета им. В.Н.  
Каразина

Пересмотр 2014

# Надлежащая клиническая практика (Good Clinical Practice - GCP)

- GCP вчера и сегодня
  - Вчера - международный этический и научный стандарт качества планирования, проведения, регистрации и представления результатов исследований, в которых в качестве испытуемых принимают участие люди
  - Сегодня - международный этический и научный стандарт качества оказания медицинской помощи пациенту
- Фундамент GCP
  - Партнерство пациента и врача
  - Клиническая эпидемиология как основа надлежащей клинической практики

# Врач и пациент

- Мы привыкли – врач и пациент
- Правильно - пациент и врач
- Пациент – потребитель медицинских услуг
- Врача – производитель медицинских услуг
- Производить медицинские услуги – не навязывать медицинские услуги
- Врач и пациент, пациент и врач в медицинских услугах – партнеры



---

# Health Consumer Powerhouse

(резиденция потребителей медицинских услуг)

- Европейцы трансформируются из бесправных пациентов в мощных потребителей медицинских услуг
  - Потребители могут осуществлять выбор производителей медицинских услуг, плательщиков и методов
-

# Революция в Guidelines

- Ранее рекомендации носили образовательный и, естественно, рекомендательный характер
- Первая ласточка летом 2007 года с публикацией ESH/ESC «Рекомендаций по ведению артериальной гипертензии 2007 года»
- Рекомендации производителям (!) медицинских услуг
- Рекомендации имеют дело с медицинскими состояниями в целом, носят образовательную, но не предписывающую роль для ведения индивидуального пациента в его личном, медицинском и культуральном измерениях
- А еще в рекомендациях болезнь начинает уступать место пациенту (общий, глобальный кардиоваскулярный риск)

# Новое – хорошо забытое старое

- Болезни в учебниках
- В жизни пациенты
- Болезнь начинается с момента нарушения равновесия психического «Я» (Д.Д. Плетнев)
- Пациент – существо социально-биологическое
- В терапевтических подходах первые вмешательства социальные, и только за ними чисто терапевтические



# Пациент и болезнь (и), кто и как они есть

- Пациент - страдающий заболеванием (ями)
- Пациент - исключительная индивидуальность
- Болезнь - результат взаимодействия (типового (ых)) патологического (их) процесса (сов)) и индивидуальности (генетической и фенотипической) пациента
- Болезнь – единство пато-, и саногенетического, клиническая реализация (генетически детерминированных) механизмов, направленных (если и насколько возможно) на выздоровление и/или максимально благоприятное хроническое течение с максимально возможными достижениями качества и продолжительности жизни

# Пациент и болезнь (и), кто и как они есть

Противопоставление  
патологического  
физиологическому, как и  
противопоставление здоровья  
болезни, с теоретической стороны  
не выдерживает критики и только  
во время болезни можно познать  
всю полноту и весь диапазон  
физиологических реакций

*И.В. Давыдовский, 1960*





# Пациент и болезнь (и), кто и как они есть



Я намерен сообщить Вам  
новую истину, которой  
многие не поверят, и  
которую, может быть, не все  
из Вас постигнут...

Врачевание не состоит в  
лечении болезни...

Врачевание состоит в  
лечении самого больного

*М.Я. Мудров, 1825*

# Цель ведения пациента (одна)

Достижение наилучшего клинического результата с максимально возможными повышением качества и удлинением продолжительности жизни пациента при минимизации расходов на терапию

Все остальное — только задачи, которым находиться в соответствии с целью (!)



# Задачи ведения пациента

- Максимальное психическое равновесие
- Максимальная физическая активность
- Максимальная социальная активность
- Раннее облегчение клинических признаков
- Понижение функционального класса недостаточности вовлеченных в патологический(е) процесс(ы) органов
- Профилактика или стабилизация (если есть) эпизодов декомпенсации
- Снижение числа госпитализаций, заболеваемости, смертности
- Повышение качества жизни
- Улучшение прогноза с продлением жизни
- Уменьшение расходов (!) на терапию



# Подход к пациенту

- Сотрудничество с пациентом
- Сотрудничество с микроокружением (близкие)
- Сотрудничество со службами и специалистами (социальный сервис, психолог, «узкие» специалисты, фармацевт, медицинская сестра)
- Образование (школы) пациента и семьи
- Диета
- Стилль жизни
- Наблюдение медицинской сестры
- Ведение на дому
- Амбулаторное ведение (поликлиника, офис семейного врача)
- Оптимизация расходов на лечение (cost effective treatment)



# Рекомендации по сотрудничеству с пациентом

- прислушиваться к пациенту, учитывать его точку зрения и убеждения
- предоставлять пациенту исчерпывающую информацию о его болезни(ях), подходах к лечению, существующему выбору лекарственных препаратов и их побочных эффектах (лекарственный препарат не может быть навязан пациенту)
- объяснять пациенту, какие цели преследует каждое предпринимаемое вмешательство и какой эффект оно может оказывать на проявления заболевания(ний), качество и продолжительность его жизни
- подавать советы конкретно, четко, понятным пациенту языком, уточняя, понял ли он их
- повторять поданную пациенту информацию с использованием других слов и их комбинаций
- обеспечивать пациента письменной информацией
- подавать достаточные сведения по уходу микроокружению и специалистам, которые будут работать с пациентом
- соблюдать принципы медицинской этики и деонтологии, отношения врача и пациента должны быть партнерскими

# Оригинальные и дженерические лекарственные препараты

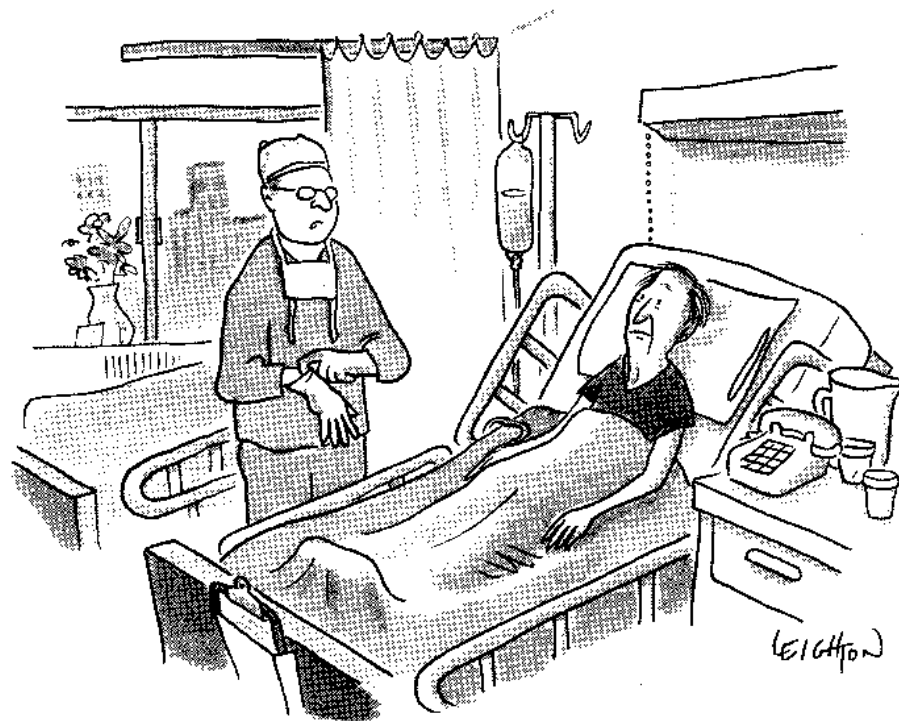
- Оригинальное - впервые выпущенное разработчиком
- Дженерическое – произведенное остальными производителями по собственной технологии с доказанной биоэквивалентностью оригинальному





# Почему дженерики?

- Материальные ресурсы все более ограничиваются
- Расходы на здравоохранение непрерывно растут
- Резко увеличивается доля лиц старшего возраста - основных потребителей бюджета здравоохранения
- Возникает проблема эффективного расходования средств на лечебный процесс, для амбулаторных пациентов, прежде всего, на лекарственные препараты
- Критерий – стоимость/эффективность терапевтических вмешательств, оценивается как отношение стоимости к релевантной мере их эффективности



*"I'll have someone come in and prep you for the bill."*

# Оригинальные или дженерические лекарственные препараты?

- Оригинальный может быть лучше дженерического
- Дженерический может быть лучше оригинального
- Дженерический всегда дешевле оригинального
- Дженерических много
- Производство дженерического должно отвечать требованиям GMP
- Государственные регуляторные органы Евросоюза склоняются в пользу сертифицированных дженериков
- Патриотизм мотивирует нас отдавать предпочтение среди сертифицированных дженерических отечественным (!)



---

# Основные принципы выбора и назначения лекарственных препаратов

- Подбор препарата, комбинации препаратов
  - Приоритет препаратам с более высоким комплаенсом
  - Фармакотерапия шаг за шагом, от наиболее важных задач
  - Нет полипрагмазии - минимум лекарств, добавление нового, но не увеличение дозы уже назначенного
  - Лекарство все, доза ничего, титрование дозы, следование дозы изменениям в здоровье пациента
  - Пациента следует ознакомить с любыми побочными эффектами, возможными в процессе лечения
  - Соответствие стоимости препарата финансовым возможностям пациента, пациент должен быть ознакомлен со всеми сертифицированными аналогами, право выбора за пациентом (!)
-

---

# Роль национальных регуляторных органов в выборе лекарственных препаратов

- Пример для подражания - National Institute for Health and Clinical Excellence
  - Рекомендательный характер регулирования
  - Базис – международные guidelines
  - Лицензированные лекарственные препараты
  - Лицензирование только на уровне международных непатентованных названий
-

# Обеспечение приверженности пациента к терапии

- Выбор вместе с пациентом (!) финансово доступных лекарственных средств (иначе принимать не будет)
- рекомендация лекарственных средств, допускающих максимальные упрощенные режимы дозирования (целые таблетки, максимально редкий прием на протяжении суток, фиксированные лекарственные формы)
- максимальная информированность пациента о рекомендованных лекарственных средствах ( в т.ч. в сравнении с аналогами)



# Источники и последствия нездоровой конкуренции

- Одно активное вещество – много производителей лекарственных препаратов и торговых марок
- Борьба за производителя медицинских услуг
- Нездоровые методы конкуренции - проигрывают потребитель и производитель медицинских услуг, экономика, страна
- В центре потребитель медицинских услуг, наш, украинский
- Защитим украинское(!)

# Страхование медицина

- Обязательное медицинское страхование (в планах теперь и нового министра)
  - страхование для всех
  - страхование для малообеспеченных
  - Гарантированный объем медицинских услуг
- Добровольное медицинское страхование (в действии)
  - возмещение стоимости лечения (в первую очередь медикаментов)
  - страховые планы в разных суммах возмещения стоимости лечения
    - полное покрытие
    - частичное покрытие
    - выбор плана страхования от стоимости страхового полиса
    - важная составляющая - стоимость/эффективность лекарственных препаратов
    - возмещение стоимости рецептурных препаратов (*по предельной цене на препараты-аналоги !*)
- Один из фундаментальных принципов страховой медицины – оптимизация медицинской помощи в рамках стоимость/эффективность медицинских услуг (лекарственных препаратов)

---

# Поддержим отечественного производителя

- если он производит и/или использует сертифицированные активные вещества,
  - если его производство и продукция сертифицированы по GMP,
  - понимая и принимая стоимость/ эффективность в индивидуальном (личные траты пациента) и общественном (куда идут средства пациента на приобретение лекарственных препаратов) измерениях,
  - если Вы патриот, вместе с Вашим пациентом всегда будете держать на уме отечественного производителя
  - к тому же если Вы член Клуба «Український медичний Давос»
  - Вместе с Фармаком развиваем отечественную медицину и отечественную фармацевтику во имя отечественной же медицины
-

---

# Время надлежащей клинической практики

## **Парадигма клинической практики вчера**

- Личные знания и опыт врача
- Мнение авторитетных специалистов
- Соответствующие сведения из руководств и учебников
- Сложившиеся традиции в диагностике и лечении

## **Объективные причины смены парадигмы**

- Личные знания и опыт часто оказываются недостаточными
  - Авторитетные специалисты могут ошибаться
  - Сведения в руководствах и учебниках к моменту их издания устаревают
  - Сложившиеся традиции в диагностике и лечении могут основываться на субъективном факторе
-

---

# Время надлежащей клинической практики

## **Время новой парадигмы - надлежащей клинической практики**

- Личные знания и опыт, мнение авторитетных специалистов важны, но решения основываются на научно доказанных фактах в результате доброкачественных клинических исследований
  - Фундамент надлежащей клинической практики – клиническая эпидемиология
-



---

# Клиническая эпидемиология:

## основные критерии

- Достоверность полученных фактов (internal validity, methodological quality)
    - Соответствие плана цели клинического испытания
    - Качественно спланированное и выполненное статистическое обеспечение
    - Объективный учет и минимизация систематических и случайных ошибок в испытании
  - Обобщаемость результатов (external validity, generalisability)
    - Критерии включения-исключения
    - Многоцентровое ослепленное клиническое испытание
-

---

# Клиническая эпидемиология:

## основные ориентиры

- Клинически значимые события или исходы (первичные, несуррогатные конечные точки)
    - Выздоровление
    - Качество жизни
    - Частота обострений, госпитализаций, продолжительность обострений, госпитализаций, ремиссий
    - Осложнения
    - Инвалидизация
    - Смерть
  - Косвенные критерии оценки событий или исходов (вторичные, суррогатные конечные точки)
    - Лабораторные показатели
    - Инструментальные показатели
-

---

# Клиническая эпидемиология:

## классификация ошибок

### **Систематическая ошибка (смещение, bias)**

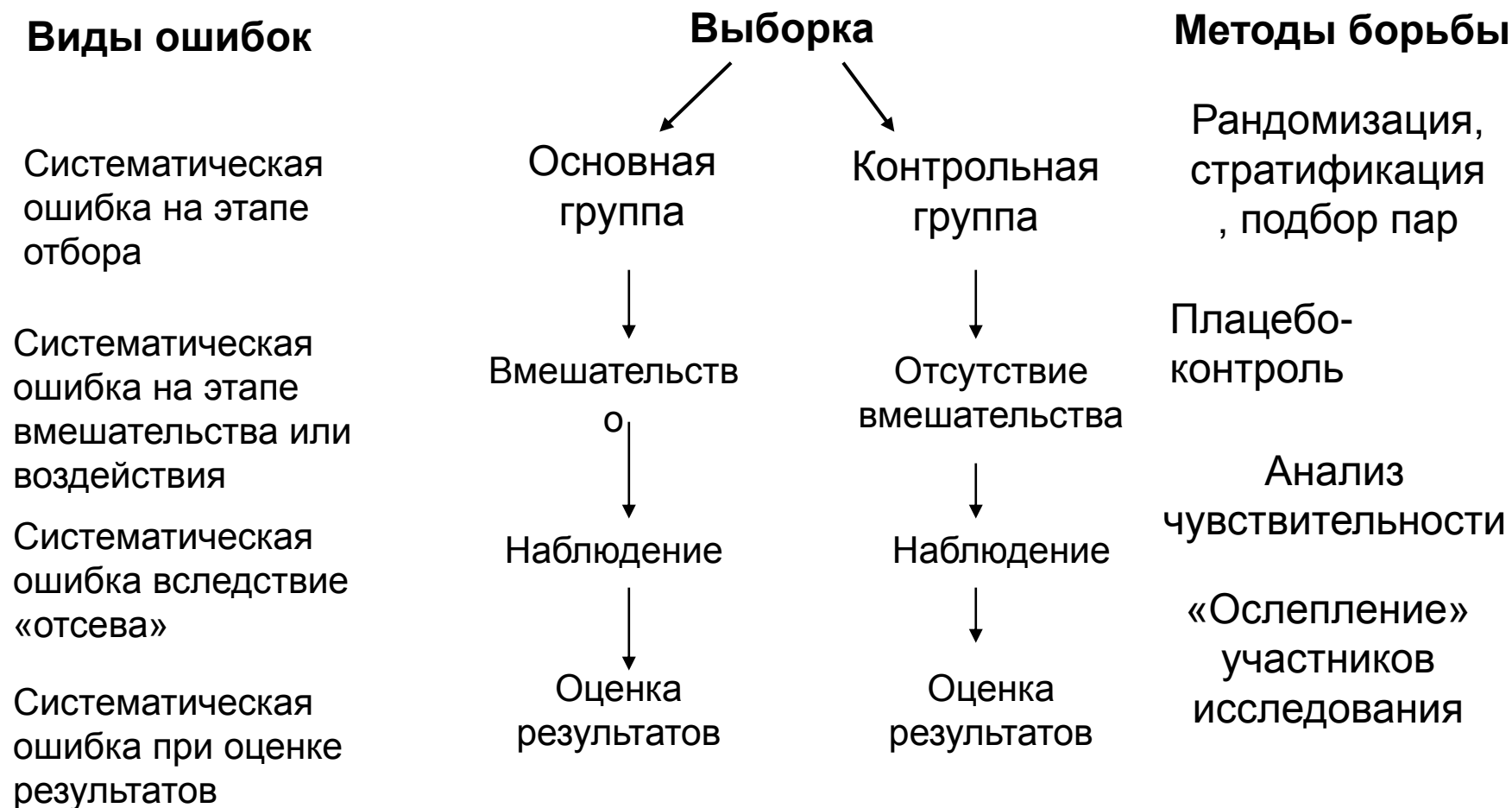
- ❑ Однонаправленное отклонение результатов измерения
- ❑ Величина отклонения не зависит от объема выборки
- ❑ Может быть минимизирована на этапе планирования или учтена на этапе анализа результатов исследования

### **Случайная ошибка (разброс, вариабельность)**

- ❑ Одинаковая вероятность завышенной или заниженной оценки
  - ❑ Величина отклонения оценки зависит от объема выборки
  - ❑ Может быть оценена и учтена на этапе анализа результатов
-

# Клиническая эпидемиология:

## акценты на систематических ошибках



*Замечание: никакая обработка данных не позволяет скорректировать неизвестную систематическую ошибку*

---

# Клиническая эпидемиология:

## смена парадигмы клинических испытаний

- Предварительно спланированные исследования безопасности, эффективности и/или оптимальных доз назначения (если возможно) одного и более диагностических, терапевтических или профилактических лекарственных средств, оборудования и технологий, отобранных в соответствии с заранее установленными критериями приемлемости
  - Клинические испытания до последнего времени носили популяционно-ориентированный характер
  - Клинические испытания сегодня все более ориентируются на результаты у конкретного пациента
-

---

# Клиническая эпидемиология:

## ВИДЫ КЛИНИЧЕСКИХ ИСПЫТАНИЙ

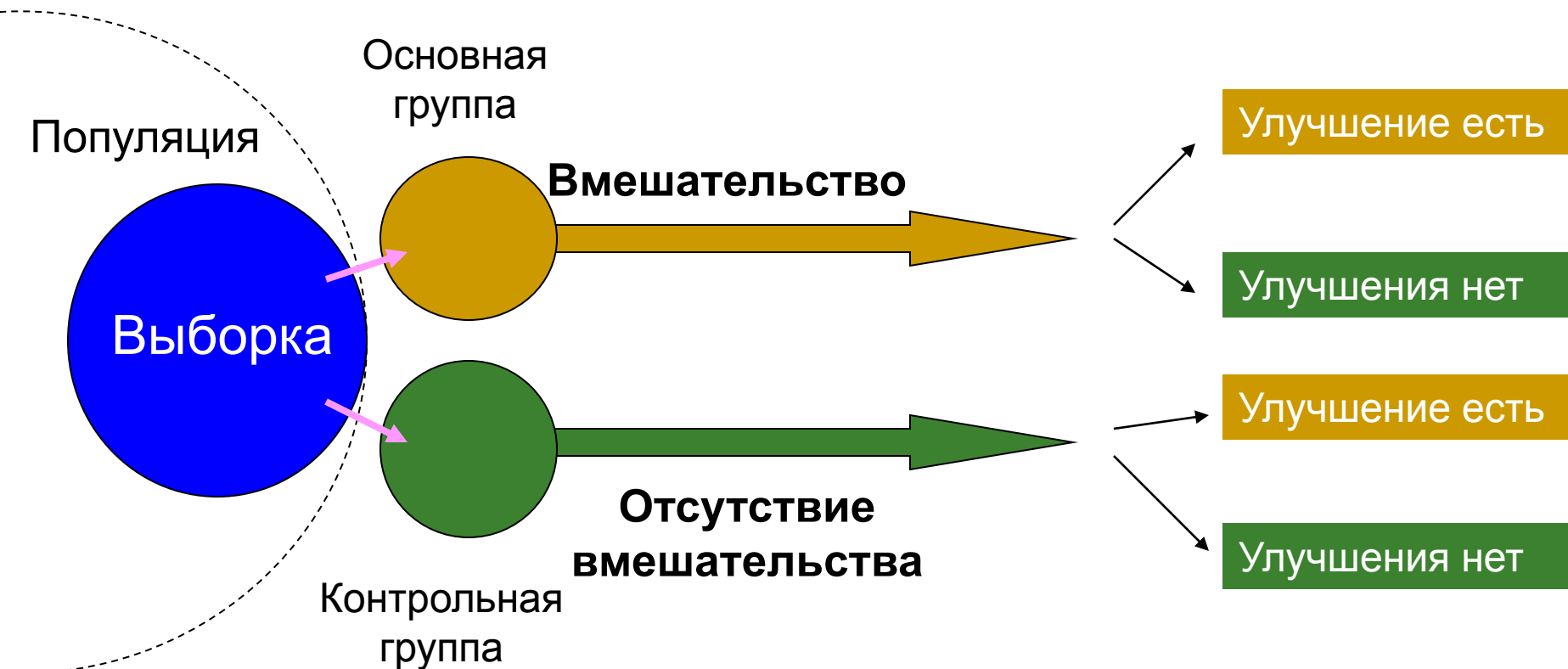
- От более высокого к более низкому уровню
    - рандомизированные (randomized controlled trial, RCT)
    - проспективные когортные (cohort studies)
    - типа «случай-контроль» (case-control study)
    - серий случаев (case series)
    - случаев(case)
-

---

# Клиническая эпидемиология: рандомизированное клиническое испытание

- Цель - оценить специфический («биологический») лечебный эффект нового средства (метода)
  - Компоненты наблюдаемого врачом лечебного эффекта
    - Естественная редукция симптомов
    - Желание пациента «помочь» врачу (Hawthorne effect )
    - Плацебо-эффект
    - Специфическое лечебное действие
-

# Клиническая эпидемиология: рандомизированное клиническое испытание





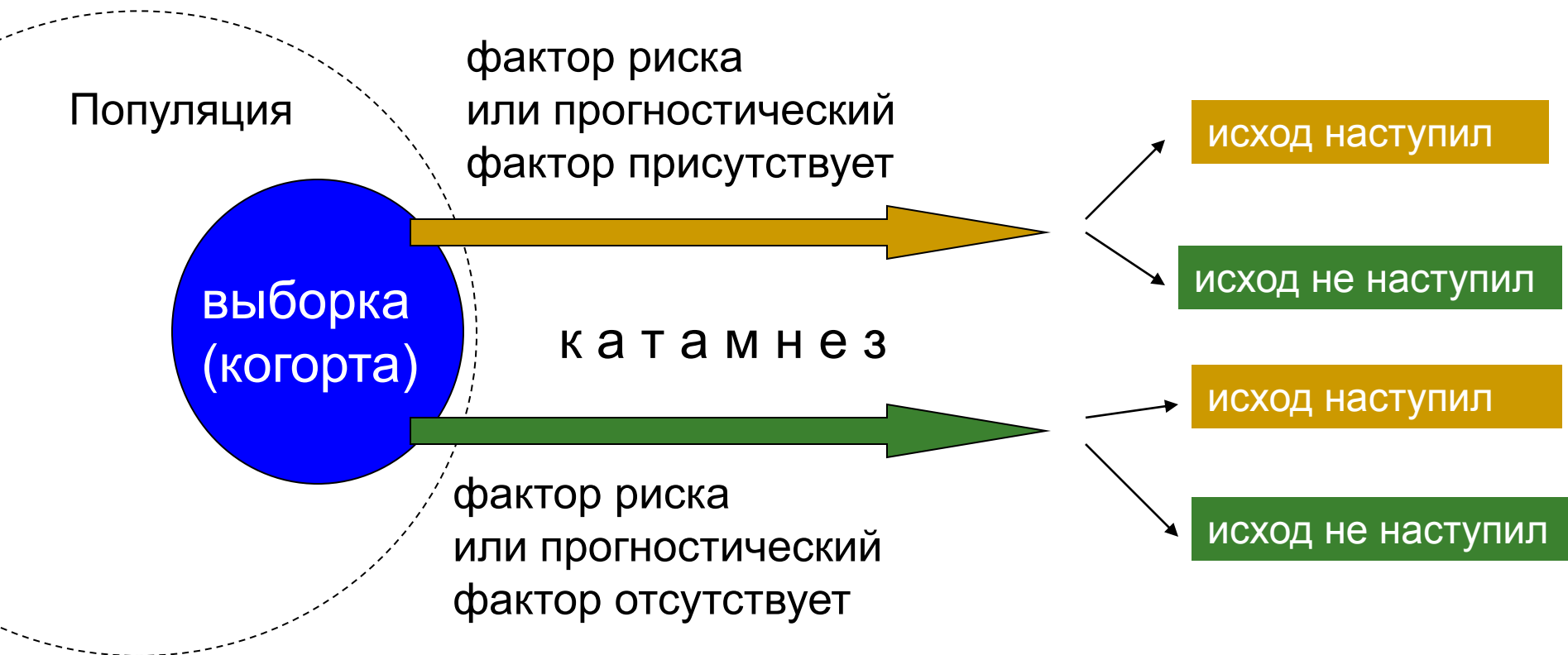
---

# Клиническая эпидемиология:

## проспективные когортные клинические испытания

- Цель – оценить влияние факторов риска и прогноз заболевания в случаях, когда клиническое испытание невозможно
  - Главный недостаток – для изучения редких исходов требуется наблюдение больших групп в течение длительного времени
  - Пример: Фремингемское исследование (США) для установления связи факторов риска (повышенное АД, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, курение, гипертрофия левого желудочка) и риска развития ИБС когорты из 5209 человек наблюдалась в течение 30 лет
-

# Клиническая эпидемиология: проспективные когортные клинические испытания



---

# Клиническая эпидемиология: испытания «случай-контроль»

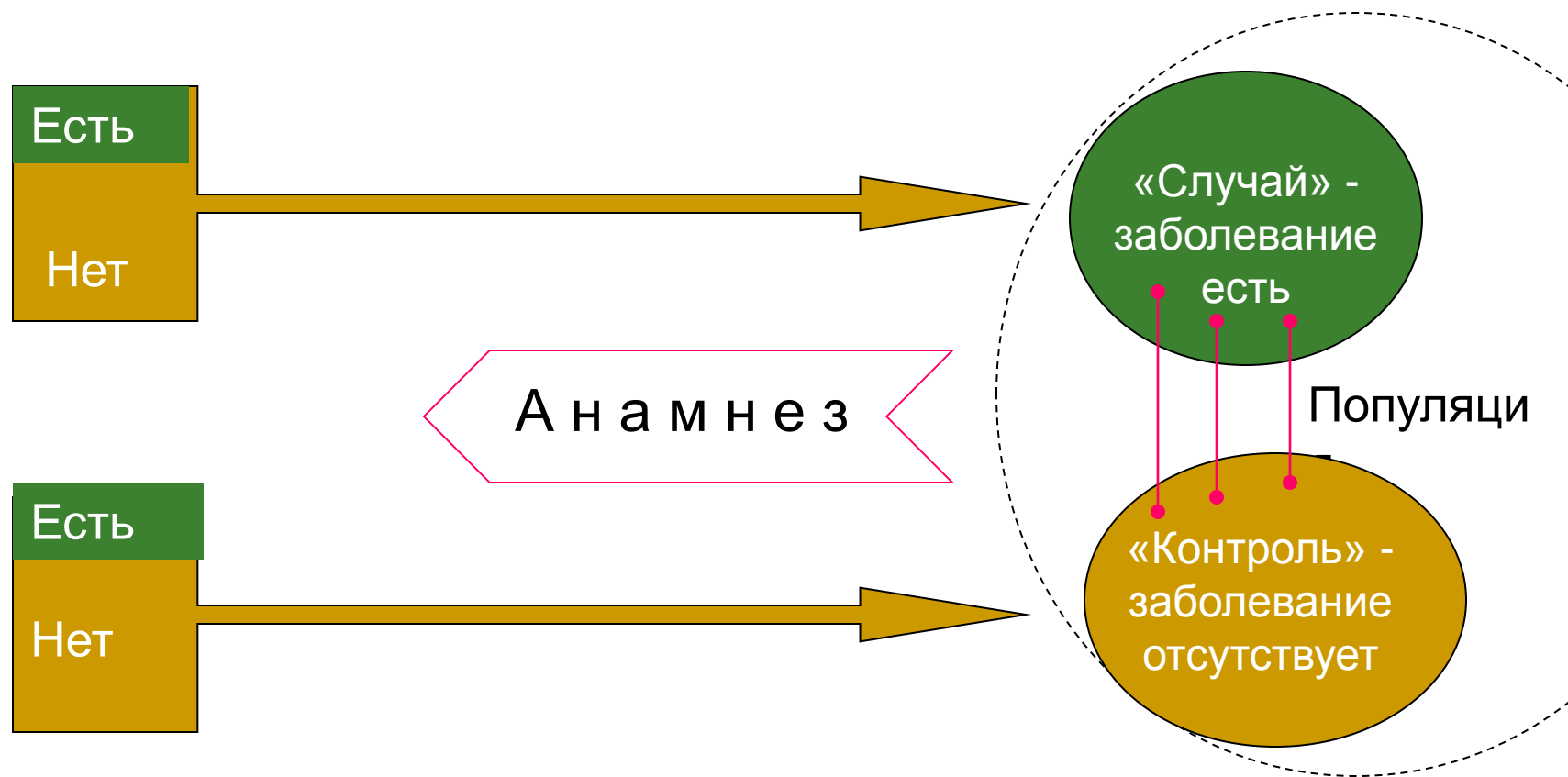
## ■ Цели

- ❑ изучение редких событий
- ❑ получение быстрого результата

## ■ Недостатки

- ❑ ретроспективный характер не позволяет достоверно регистрировать временные соотношения между явлениями
  - ❑ погрешности в оценке достоверности воздействия
  - ❑ «Искусственный» подбор групп сравнения
-

# Клиническая эпидемиология: испытания «случай-контроль»



---

# Клиническая эпидемиология: испытания серий случаев

- Цель
    - установление закономерностей течения заболевания
  - Главный недостаток
    - отсутствие группы сравнения
-

---

# Клиническая эпидемиология: испытания случаев

- Цель
    - Описание отдельных случаев
  - Главный недостаток
    - Невозможность распространения результатов на заболевание в целом
-

---

# Клиническая эпидемиология:

## чувствительность и специфичность методов

### ■ Клинические методы

- Чувствительность – доля лиц с положительным результатом теста в популяции с изучаемым заболеванием
- Специфичность – доля лиц с отрицательным результатом теста в популяции без данного заболевания

# Клиническая эпидемиология:

## чувствительность и специфичность методов

	Результат положительный	Результат отрицательный
Болезнь есть (на основании рандомизированного клинического испытания)	Истинно положительный <div>a</div>	Ложно-отрицательный <div>b</div>
Болезни нет (на основании рандомизированного клинического испытания)	Ложно- положительный <div>c</div>	Истинно отрицательный <div>d</div>

Чувствительность =  $a / (a+b)$

Специфичность =  $d / (c+d)$



---

# Клиническая эпидемиология:

## прогностическая ценность методов

- Прогностическая ценность
    - положительного результата – вероятность заболевания при положительном результате метода
    - отрицательного результата – вероятность отсутствия заболевания при отрицательном результате метода
-

---

# Клиническая эпидемиология:

## комбинирование методов

Последовательное

$A (+) \rightarrow B (+) \rightarrow C (+)$

– специфичность

↓ чувствительность

Параллельное

$A (+) \rightarrow$

$B (+) \rightarrow$

$C (+) \rightarrow$

↓ специфичность

↑ чувствительность

---

---

# Надлежащая клиническая практика: систематические обзоры

- Научные исследования, в которых синтезируются результаты оригинальных клинических испытаний
    - Повышение достоверности научных данных за счет увеличения статистической мощности объединенных испытаний
    - Уменьшение объема информации для конечного пользователя – врача
-

---

# Надлежащая клиническая практика: этапы составления систематического обзора

- Отбор всех публикаций по теме обзора
  - Отбор публикаций, соответствующих требованиям надлежащей клинической практики
  - Объединение результатов в отобранных публикациях
    - качественное
    - количественное (мета-анализ)
  - Оценка результатов
-

# Конечные точки в клинических испытаниях

## ОСНОВНЫЕ ПОНЯТИЯ

### ■ Конечные точки

#### □ Уровень

- Популяционные
- Индивидуальные

#### □ Тип

- Основные (клинические, несуррогатные)
- Замещающие (суррогатные)

#### □ Система (несуррогатных и суррогатных) конечных точек

---

# Конечные точки:

ищите различия между популяционными и индивидуальными

- ❑ Конечная точка - мера исхода, используемая в оценке эффективности медицинского (диагностического, лечебного, иного) вмешательства
  - ❑ Примеры:
    - Популяционные: *выживаемость, смертность, частота осложнений,*
    - Индивидуальные: *улучшение качества и увеличение продолжительности жизни, облегчение клинических симптомов и синдромов (разрешение патологического процесса, восстановление нарушенных структур и функций), выздоровление, смерть, др.*
-

---

# Конечные точки:

## основные (несуррогатные) и замещающие (суррогатные)

- несуррогатная –основанная на клинических маркерах (синдромах, отражающих уровень здоровья , состояние и исходы естественного патологического биологического процесса и связанных с ним реакций на врачебные вмешательства)
- Суррогатная –основанная на биологических маркерах (измеряемых объективных биологических индикаторах исследуемого процесса и/или фармакологического ответа на врачебные вмешательства)

### Примеры

- несуррогатные : *качество жизни, исход патологического процесса, осложнения, класс функциональных нарушений вовлеченных в процесс органов и систем, осложнения, исход (для выздоровления, жизни), др.*
  - суррогатных: *результаты измерений структурных и функциональных признаков биологических маркеров, используемых как заместительные для клинически значимых точек, являющихся мерой самочувствия, функционирования и выживаемости пациента.*
-

---

# Валидность конечных суррогатных точек

- Валидные – имеющие доказательства объективного отражения исследуемого физиологического, патологического, токсикологического, фармакологического или клинического явления и измеренные в системе аналитического теста с качественными характеристиками
- Неустановленной валидности - построенные на общем соглашении в медицинском или научном сообществе
- Вероятной валидности - не достигающие статуса неустановленной валидности в силу того, что определяющие их значение данные представлены одной какой-либо компанией и не подвергались публичной оценке

*Woodcock J. Presentation regarding the FDA Document entitled,  
Draft Guidance for Industry: Pharamcogenomic Data Submission.  
13 November 2003. в нашей редакции*

---



---

# Быть осторожными с конечными суррогатными точками

- ❑ Суррогатные точки являются в результате измерений
  - ❑ Всякий метод измерений имеет погрешности
    - погрешность измерений
    - погрешность вычислений
    - погрешность аппроксимации (приближения)
  - ❑ Суррогатные конечные точки есть некоторая количественная мера оцениваемого явления, но не само явление
-

---

# Три основных критерия суррогатных конечных точек

*(в соответствии с предложением AstraZeneca для ингаляционных лекарственных средств)*

- ❑ это должны быть клинические измерения;
- ❑ Эти клинические измерения должны статистически соотноситься с клиническими исходами
- ❑ Эти клинические измерения должны отражать причинные механизмы клинических исходов в соответствии с современными знаниями

*Edsbacker S. Pharmacodynamic testing for orally inhaled drugs: corticosteroids. Submitted to FDA on 24 April 2000. Accessed 29 April 2004.*

---

---

# Конечные точки

## в оценке результатов клинических влияний

- Трехбалльная качественная шкала:
    - Отрицательный результат клинического влияния
    - Отсутствие клинического влияния
    - Положительный результат клинического влияния
  - Допускается детализация, например, для отрицательного – осложнения, с их градацией, и смерть
-

# Суррогатные конечные точки в оценке патологических состояний

- Активность и направление развития патологического состояния – уровень значений, скорость и направление изменений специфических суррогатных точек ( активность ферментов, содержание биологических активных маркеров, значения показателей специфических функций, изменение размеров, формы, и других свойств патологических изменений, регистрируемых методами визуализации, др.)
- Особенности структурных изменений вовлеченных в патологический процесс органов и систем – специфические биомаркеры функциональных и морфологических нарушений (дыхательной, сердечной, мозговой, почечной, и т.д. недостаточности)

---

# Две ипостаси суррогатных конечных точек

- Собственно суррогатная конечная точка (уровень натрийуретического пептида крови, содержание С-реактивного протеина)
  - Детерминанта несуррогатной конечной точки (уровень натрийуретического пептида крови как один из критериев функционального класса сердечной недостаточности, содержание С-реактивного протеина как мера активности воспалительного процесса)
-

# Золотой стандарт конечных точек

- Принято золотым стандартом считать выживаемость пациентов. При этом выделяют плюсы и минусы стандарта
  - Плюсы - золотой стандарт конечной точки в больших клинических исследованиях
  - Минусы - требуются годы, в большинстве случаев декады лет, пока не будет установлено, кто выжил, и кто умер
- Замечание – важна не выживаемость, но качественная выживаемость в смысле долгой качественной жизни

*«Золотого стандарта» оценки клинического исхода нет; для качественных результатов оценки вмешательств при клинических испытаниях необходимо формировать систему несуррогатных и суррогатных показателей, определяющих качественную выживаемость пациента на индивидуальном уровне*

# И все же суррогатные конечные точки

- 1991 Эпидемия СПИД, 1-й суррогатный маркер исходов – количество CD4 лейкоцитов (благодаря маркеру внедрен для лечения ВИЧ диданозин)
- 1992 Ускоренно введенное правило вывода на рынок новых лекарств или биологически активных средств на основе адекватных и хорошо контролируемых исследований, подтверждающих, что последние влияют на конечные суррогатные точки- FDA's Accelerated Approval Rule с критериями:
- 1996 Отчет FDA «Обновление регуляции лекарственных средств против рака» (FDA report, Reinventing the Regulation of Cancer Drugs) - ускоренное внедрение лечения рака по верифицированным данным об уменьшении опухоли
- 1997 Акт модернизации FDA (FDA Modernization Act (FDAMA)) - по влиянию продуктов на клинические конечные точки и суррогатные конечные точки возможно предсказывать клиническую пользу
- 1997 Консультативный комитет FDA – лекарства против СПИД (FDA Advisory Committee – AIDS Drugs) - внедрен вторичный суррогатный маркер РНК ВИЧ для ускорения клинических испытаний новых методов лечения ВИЧ
- 1998 Руководство FDA по быстрому методу (FDA Guidance on Fast Track) - правила по внедрению лекарств для лечения серьезных или жизнеопасных заболеваний, не имеющих достаточных методов
- 1998 Внедрение новых методов лечения рака для выводимых на рынок лекарственных препаратов

*По Surrogate Markers Vs. Biological Markers: Different Roles in Drug Approval*  
*Raymond A. Huml, MS, DVM, RAC, Robert P. Ryan, PhD, and Deborah Zarcone, RAC June 2004:*  
*Cancer*

# Система несуррогатных и суррогатных конечных точек, почему?

- Человек неделим в физическом, психическом, социальном
- Человек неделим в здоровье и болезни
- Человек неделим в пато- и саногенетическом
- Основа неделимости – целостность человеческого организма
- Проблемы большинства болезней в нарушениях этой целостности

*Следствие – необходимость формирования системы несуррогатных и суррогатных конечных точек, отражающих эту целостность*



---

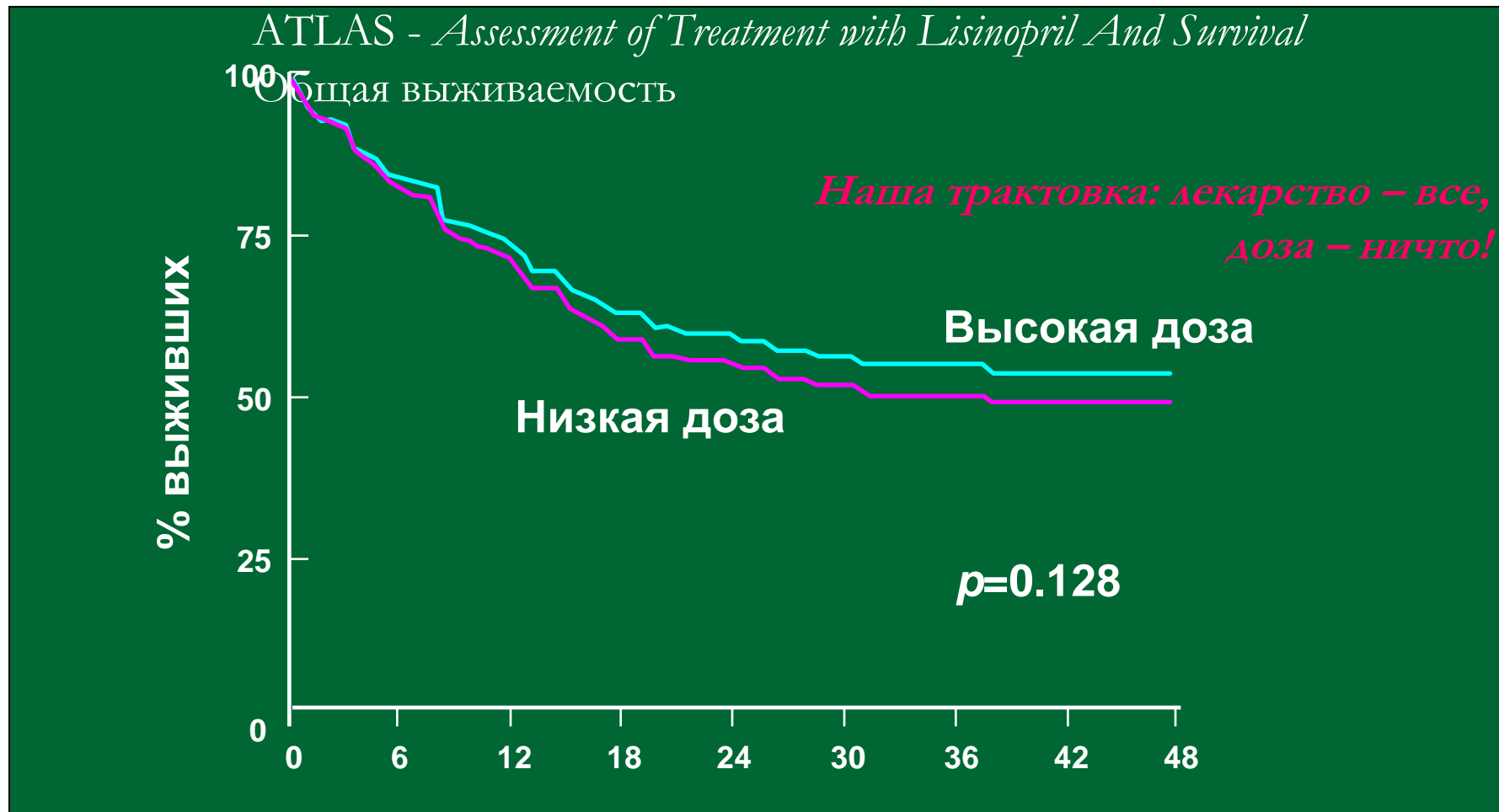
# Непротиворечивая система (несуррогатных и суррогатных) конечных точек

- ❑ Необходимость: выбранное множество точек должно обеспечивать системную оценку общего состояния здоровья пациента, включая качество жизни, особенности регуляторных систем и метаболических путей, патологического процесса и структурных (функциональных и морфологических изменений) вовлеченных в него органов и систем
  - ❑ Достаточность: выбранное множество точек не должно быть избыточным, т.е. переопределять оценку состояния здоровья пациента
  - ❑ Минимизация финансовых потерь: из двух эквивалентных по достижимому результату оценки приоритет отдается конечной точке, измерение которой связано с меньшими финансовыми потерями
-

# Требования к конечным точкам и их системам

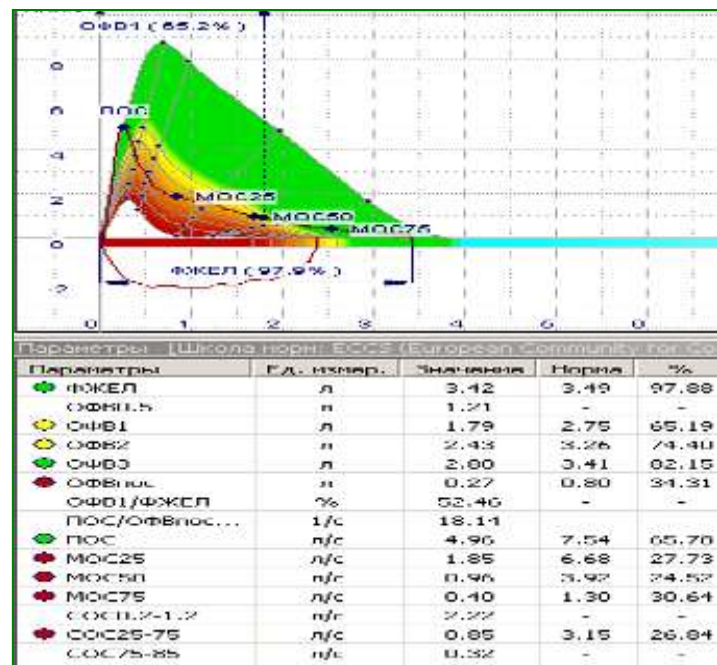
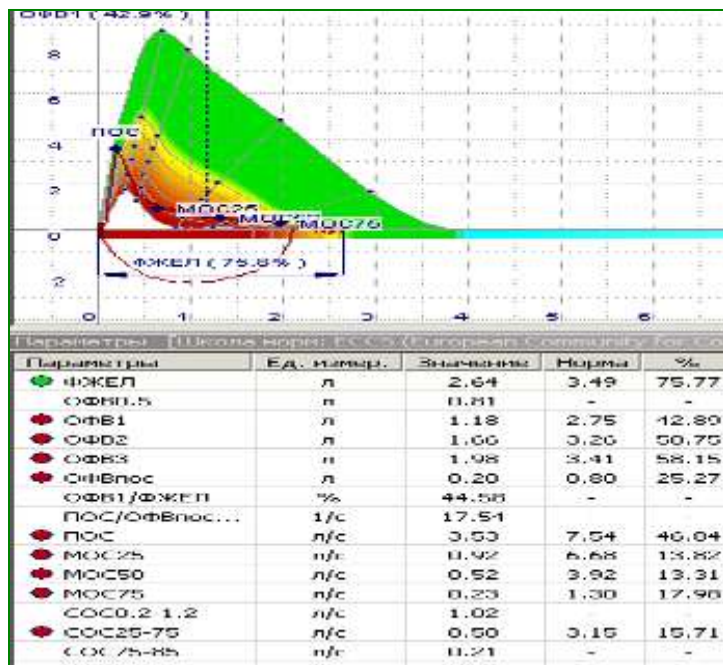
- Решение задач
  - Доказательство безопасности (установление возможного вреда) потенциального лекарственного средства
  - Подтверждение эффективности (медицинской пользы) потенциального лекарственного средства
- Свойства
  - Измеряемость, воспроизводимость измерений – четкое выполнение протокола
  - Чувствительность, специфичность
  - Установление дозозависимых эффектов
  - Простота определения
- Системность
  - Полнота
  - Непересекаемость
  - Финансовая обоснованность

# Несуррогатные конечные точки: проблема интерпретации



# Суррогатные конечные точки:

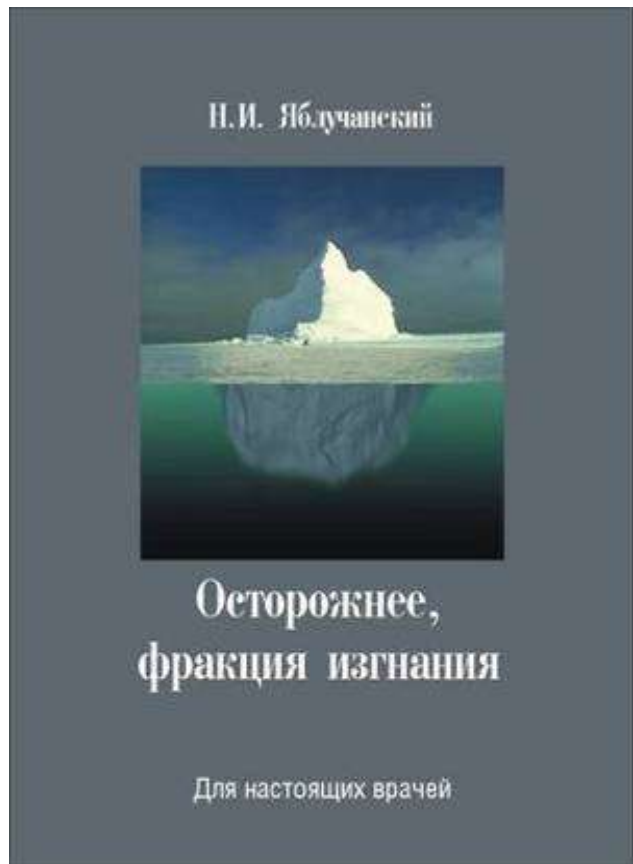
проблема интерпретации (Вы доверяете чужим измерениям?)



- Не верьте даже своим интерпретациям: конечные суррогатные точки могут отражать совсем не то, на что вы делаете ставку
- Слева и справа один пациент в разные дни. Слева в пробе с беродуалом прирост ОФВ1 – 3% и справа 22%, слева, получается, – ХОЗЛ и справа – БА. Так может быть?

# «Надводная» и «подводная» составляющие суррогатных точек

*(Вы доверяете чужим измерениям?)*



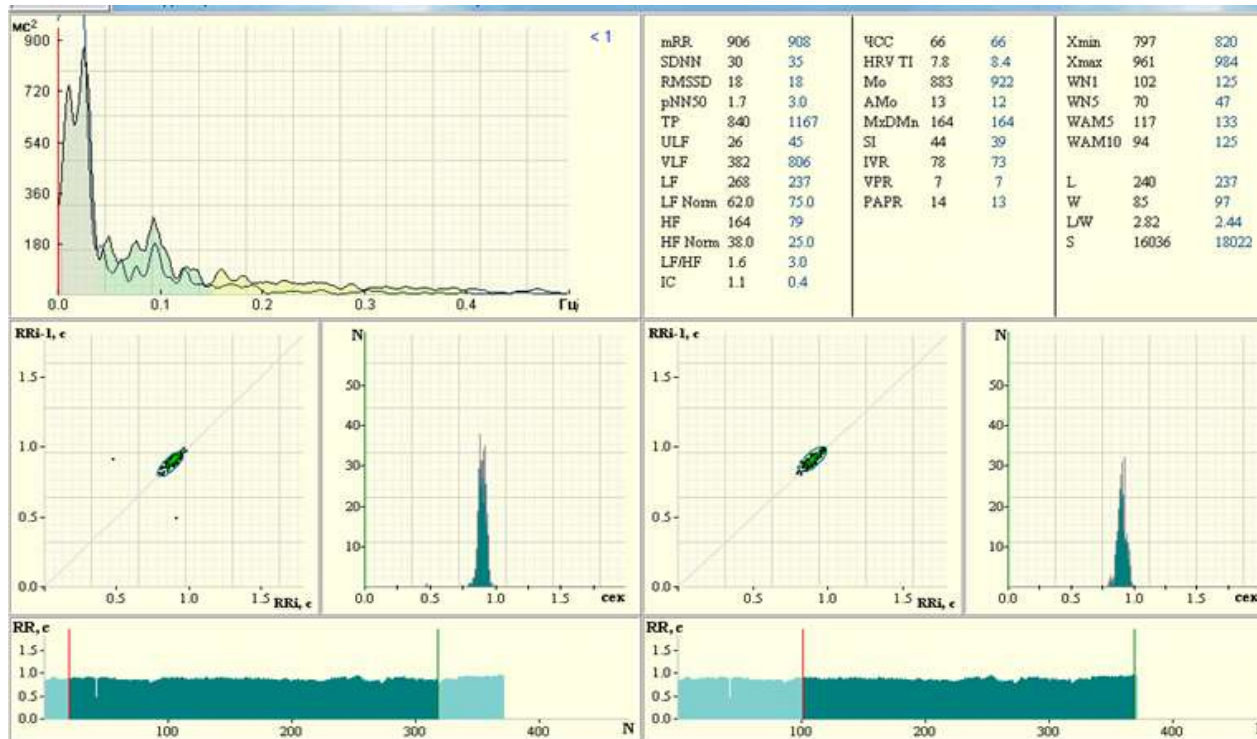
- Суррогатная точка - айсберг
- У айсберга две части
  - Для поклонников – надводная
  - Для противников – подводная
- «Золотая середина» - айсберг как явление

*Правильно оценивайте суррогатные точки!*

# Основной инстинкт

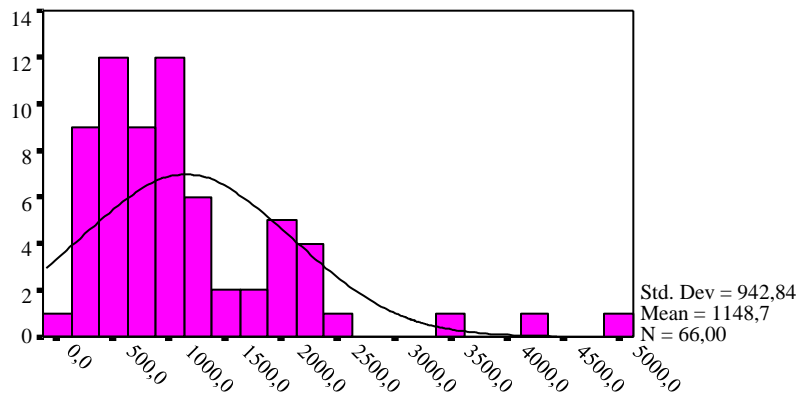
- Система из необходимого и достаточного числа (несуррогатных и суррогатных) конечных точек
- Рациональное сочетание популяционных и индивидуальных конечных точек
- Предпочтение валидным суррогатным конечным точкам
- Четыре составляющие системы конечных точек
  - Популяционные конечные точки
  - Индивидуальные клинические точки организменного уровня
  - Индивидуальные клинические точки, отражающие биологический и патологический процесс
  - Индивидуальные клинические точки, отражающие морфологическое и функциональное состояние вовлеченных в биологический и патологический процесс органов и систем
- Минимизация финансовых затрат на систему конечных точек

# Статистическое обеспечение клинических испытаний

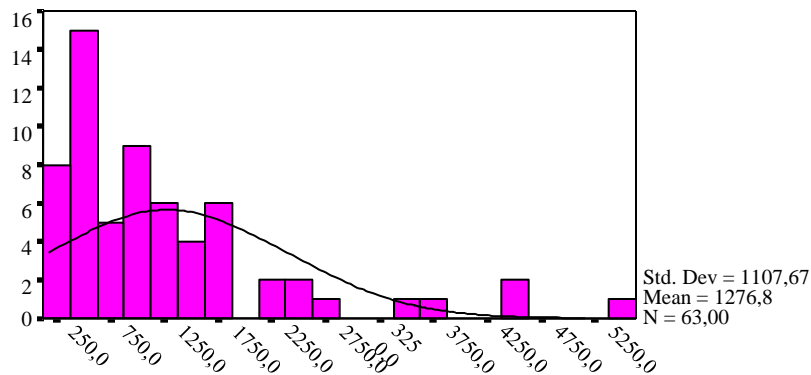


Небольшой сдвиг по RR-интервалограмме и «ощутимые» изменения показателей ВСР при сохраненной качественной картине  
Количественным показателям качественную оценку

# Статистическое обеспечение клинических испытаний

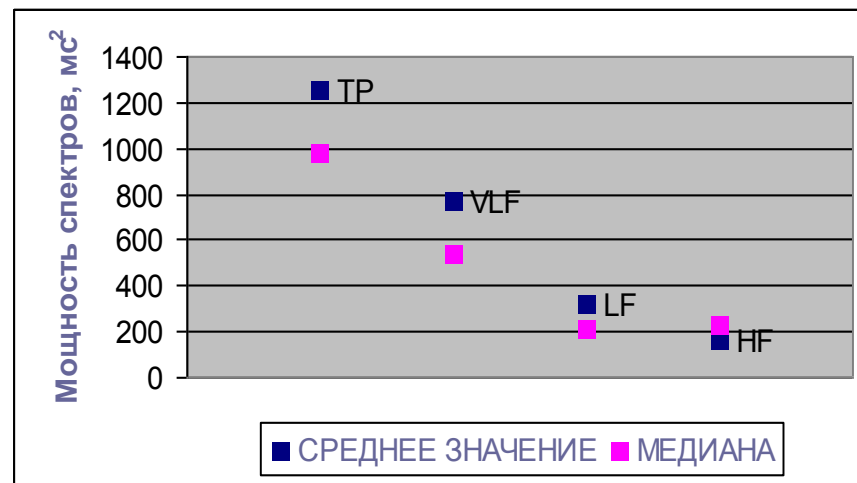


ТР, клиностаз



ТР, ортостаз

ТР	N	M	SD	Min	Max	25 %	50 %	75 %
до	66	1051	970	11	4997	357	805	1335
после	66	1250	1060	17	5425	622	980	165



Распределения ненормальные,  
предпочтение непараметрической

Внимание реальному распределению, чтобы статистика  
не стала третьим видом лжи